

2023年度東京慈恵会科大学大学間共同プロジェクト研究費成果概要

報告日

2024年 3月 21日

部署名	脳神経外科
研究代表者氏名	田中俊英

1. 共同研究テーマ名	悪性神経腫瘍に対するベバシスマブ術前化学療法 of 探索的研究：第二相臨床試験および病理組織学的解析
2. 共同研究の連携先機関名	慶應義塾大学脳神経外科・香川大学脳神経外科

研究成果の概要

2022~2023年度大学間共同研究プロジェクトの資金援助により、以下の項目で研究成果を得た。

(1) 術前画像よりリング状造影効果と腫瘍周囲浮腫を呈する初発神経膠芽腫(GBM)患者を対象とした、術前Bevの単回投与後に開頭腫瘍摘出術を行う前向き臨床試験—慶應義塾大学・香川大学との他施設共同研究(特定臨床研究; JKI18-052, JRCT登録; jRCT1031180233): 2023年度は治療成績をまとめ最終報告として日本脳神経外科学会・日本癌学会・日本脳腫瘍学会で口演発表した。腫瘍摘出率向上・手術安全性の向上・手術時間短縮・術前症状や頭蓋内圧の改善効果・覚醒下手術遂行への術前支援などのclinical benefitについて報告した。この内容は2024年1月にJournal of NeuroOncology誌(doi:10.1007/s11060-023-04544-8)に論文発表した(筆頭著者: 慈恵医大: 田中俊英)。

(2) Bevの治療効果の長期維持の可否に関する効果・予後判定因子の探索研究:

少数症例ではあるが、遺伝子蛋白の空間解析を外部へ委託。予後予測バイオマーカーの候補となる遺伝子が同定された。現在免疫染色を実施し再現性を検証中。

(3) 酸素化・細胞代謝の評価に有用なPET所見と組織学的所見の相関解析研究:

PET所見と免疫組織解析によりTMEの酸素化と治療効果の相関について脳腫瘍手術検体を用いて世界で初めて報告した。2022年度本研究資金により研究開始し、この内容は2022年に日本脳神経外科学会・日本脳腫瘍学会でポスター発表し、2023年にWorld Neurosurgery誌に論文を掲載した(筆頭著者: 慈恵医大: 鈴木智也)。

(4) Bev治療の効果発現と耐性時期におけるVEGF以外の血管新生因子の発現解析・腫瘍免疫抑制機構・TMEの同一標本による比較解析: これら課題について一部は2023年学会口演発表・論文発表した(2022年 Front Oncol: 大学院生・武井淳の学位論文)。VEGF以外の血管新生因子発現解析については、慶應義塾大学と共同研究を行い、米国脳腫瘍学会を含む国内・国外で学会発表を行った。この内容は現在論文投稿中(再審査)である(筆頭著者: 慶應義塾大学: 江崎雄仁)。

本研究は、がんゲノム拠点病院である慶應義塾大学とPET画像検査を勢力的に行っている香川大学との共同研究でのみ遂行可能である。Bevが初発GBMに使用できるのは本邦のみであることと併せ、昨年国内の学会発表で大きな反響を得て(2022年脳腫瘍学会でTop Scoring Abstract賞を受賞・2023年脳腫瘍学学会でシンポジストとして依頼講演: 筆頭演者: 田中俊英)、他大学からもさらなる研究成果を期待する感触を得ている。

今後の展望、成果発表の計画について

初発GBM患者を対象とする術前Bevの単回投与後の開頭腫瘍摘出術を行う探索的研究(JKI18-052, jRCT1031180233)によって得られた標本は、Bev効果発現時の腫瘍を解析することになる。治療介入前と比較検討することやBevの効果を予測することが可能となる。またこうした標本は初発GBMに対して「術前Bev投与→開頭手術」を行わなければ決して得ることができない稀少価値がある。従ってこの標本を所有するのは世界中で当施設のみであり、独創性に富んだ研究を遂行することができる。従って本研究の成果は全て世界初といえる。

今後の展望として、

1. 遺伝子・蛋白の空間解析の外部委託研究を踏まえた予後予測バイオマーカーの探索：予後予測バイオマーカーの候補となる遺伝子が同定され、今後免疫染色を実施し、再現性を検証する予定。予後予測バイオマーカーの有用性が証明された場合、症例に対し治療層別化を行い、治療成績を評価する。
2. Bev治療の効果発現と耐性時期におけるVEGF以外の血管新生因子や血管内皮細胞の分化に関与する因子の発現解析・腫瘍免疫抑制機構・TMEの同一標本による比較解析：症例数を追加し解析を行い再現性の有無を検証する。再発時に再手術または病理解剖を実施して得られた標本との比較分析を行う追加研究を本年度本研究資金により継続予定。
3. 樹状細胞を基調とした腫瘍免疫治療(TFDC)に対してBevの上乗せ効果に関する探索的研究：当教室の臨床研究として継続中であるTFDC治療の施行症例から得られた腫瘍標本を用いて、同様に腫瘍免疫抑制機構・TMEの同一標本による比較解析と臨床予後との関連について解析を行う。

引き続き、日本脳神経外科学会・日本癌学会・日本脳腫瘍学会で発表し、論文化を進める。bioinformatics解析・次世代シーケンスなど最新技術を併用した蛋白遺伝子の空間解析研究は、今後、固形腫瘍の不均一なTMEを解明し、新たな治療薬の開発に不可欠な研究へ発展することが予想される。今後、TMEに特化した本研究が、世界に先駆けた斬新的な研究として発展していくことが多いに期待される。